Untersuchungen

über die

Wirkung des Coffeïns.

Inaugural-Dissertation

vorgelegt

der

med. Facultät der Universität Rostock

von

Dr. med. F. Haase.

ROSTOCK.
Carl Boldt's Buchdruckerei.
1871.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553620_0157

Obgleich das Coffeïn schon im Jahre 1820 entdeckt, und durch Runge aus den Kaffeebohnen rein abgeschieden war, so wurden die Wirkungen desselben auf Thiere und Menschen doch erst im Jahre 1852 und 53 genauer studirt. Albers[1]) und Lehmann[2]) waren es, die zuerst exacte Untersuchungen darüber anstellten, und die Resultate derselben veröffentlichten. Aber diese Arbeiten konnten nur theilweise Licht über die Wirkungen des Giftes verbreiten, da Ersterer nur an Fröschen experimentirte, und Letzterer allein die Erforschung der durch Liebig angeregten Frage über die Wirkung des Kaffee's auf den Stoffwechsel sich zur Aufgabe gemacht hatte. In neuerer Zeit sind nun 2 grössere und umfassendere Arbeiten über dieses Thema erschienen, nämlich: 1. Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Coffeïns von Stuhlmann und Falck;[3]) und 2. Action physiologique et médicamenteuse de la caféine par M. Leven.[4]) Die sonstigen sehr zahlreichen Mittheilungen über Coffeïn, die sich in sehr verschiedenen Blättern zerstreut finden, beschränken sich auf mehr oder weniger vereinzelte Beobachtungen und Notizen. Stuhlmann und Falck haben bei Anstellung ihrer Versuche hauptsächlich in's Auge gefasst, Liebig gegenüber, der noch im Jahre 1842 behauptete, dass das Coffeïn und Theobromin keine giftigen Eigenschaften besitze,[5]) zu beweisen, dass auch das Coffeïn, ähnlich wie die meisten anderen

---

[1]) Deutsche Klinik, red. v. Goeschen 1852.
[2]) Annalen d. Chem. u. Pharmac. Bd. 87.
[3]) Virchow's Archiv. Bd. 11., 57.
[4]) Archives de physiol. norm. et pathol. I., 68.
[5]) D. org. Chem. in ihrer Anwendung auf Physiol. u. Pathol. v. J. Liebig.

Pflanzenalkaloide schon in verhältnissmässig kleinen Dosen einen tödtlichen Einfluss auf den thierischen Organismus auszuüben im Stande sei. Ferner bestimmten sie die toxische Dosis, studirten die Vergiftungs-Erscheinungen an sehr verschiedenartigen Thieren, und stellten die pathologischen Veränderungen der Organe nach dem Vergiftungstode fest. Leven dagegen hat die Wirkungen des Coffeïns in physiologischer und therapeutischer Hinsicht einer eingehenderen Betrachtung unterzogen.

Herr Professor Aubert machte mich darauf aufmerksam, dass die letztgenannte Arbeit in mancher Beziehung von früheren Ansichten abweiche, und dass es daher gut sei, die von jenem Autor aufgestellten Behauptungen zu prüfen. Und zwar dies um mehr, da in dem erwähnten Aufsatze der Verlauf der Experimente, welche die Basis zu den Schlussfolgerungen abgeben, so kurz beschrieben ist, dass man sich ein klares Bild unmöglich davon zu entwerfen im Stande ist. Um hierfür nur ein Beispiel anzuführen, will ich erwähnen, dass Leven bei seinen Untersuchungen über die Wirkung des Giftes auf das Herz sich darauf beschränkt anzugeben, dass die Herzschläge frequenter werden (les battements du coeur s'accélèrent), ohne die Zahl der Herzcontractionen vor und nach Application des Giftes, sowie die Dauer der Einwirkung desselben mitzutheilen. Der Zweck der vorliegenden Arbeit war daher der, das vorhandene Material zu vergleichen, die Experimente zu wiederholen und zu prüfen, und den Verlauf derselben genau zu beschreiben. Die Versuche wurden im Laboratorium des hiesigen physiologischen Instituts zum grossen Theil mit Herrn Prof. Aubert zusammen angestellt. Demselben für seine freundliche Unterstützung meinen innigsten Dank auszusprechen, kann ich an dieser Stelle nicht unterlassen.

Die am meisten in die Augen fallende, und schon am längsten bekannte Wirkung des Coffeïns, ist die Einwirkung

desselben auf das Nervensystem; die Hervorrufung des Tetanus. Schon Albers fand bei seinen Versuchen, dass dies Gift bei Fröschen einen Starrkrampf errege, „welcher hartnäckiger, entwickelter und mehr gleichmässig andauernd ist, als der, welchen das Strychnin erregt.“ Allein er glaubte, dass die Wirkung bei diesen Thieren eine andere, viel intensivere, sei, als bei Säugethieren. Erst Stuhlmann und Falck bewiesen durch ihre zahlreich angestellten Versuche, dass das Coffeïn auch auf eine Reihe anderer Thiere eine gleich heftige Wirkung ausübe, und auch bei diesen tetanische Erscheinungen hervorzurufen im Stande sei. Leven untersuchte nun genauer die Entstehungsursache des Tetanus, und kam zu dem Resultat, dass derselbe weder durch directe Einwirkung auf die Muskeln noch auf die Nerven, sondern durch Vermittelung des Rückenmarkes zu Stande komme, also als Reflexerscheinung aufzufassen sei. Er bewies dies dadurch, dass er bei Fröschen das untere Ende der Medulla spinalis zerstörte. In diesem Falle sah er nach Einführung des Giftes nur in den oberen Extremitäten tetanische Contractionen auftreten, während die unteren vollkommen schlaff blieben. Uebrigens haben diese Contractionen schon an und für sich den Character von Reflexkrämpfen. Haben dieselben nämlich etwas nachgelassen, so sieht man sie sogleich mit grösster Heftigkeit wieder eintreten, sobald das geringste Geräusch oder die geringste Erschütterung wahrnehmbar wird. Auch einige von mir ausgeführte Versuche haben dies bestätigt. Da dieselben nicht in der von Leven angegebenen Weise ausgeführt sind, so will ich sie hier mittheilen.

Versuch I.

An einem Frosche wird der linke N. ischiadicus vollständig frei präparirt; unter demselben ein Faden durchgeführt, und die ganze linke hintere Extremität mit Einschluss der Gefässe abgeschnürt, so dass nur noch vermittelst des

Nerven eine Verbindung mit dem übrigen Körper besteht. Sodann werden 0,015 Grm. Coffeïn[1]) unter die Haut des Rückens eingespritzt. Nach Verlauf von 15 Minuten tritt auf Erschütterung sofort ein Streckkrampf des Körpers ein, und zwar ebenso in der linken als in der rechten hinteren Extremität.

Versuch II.

An einem Frosche wird die rechte hintere Extremität ganz in derselben Weise wie im vorigen Versuch die linke präparirt, und mit Ausschluss des Nerven abgeschnürt. Der linke N. ischiadicus wird durchschnitten, mit sorgfältiger Schonung der Blutgefässe. Sodann werden 0,02 Grm. Coffeïn unter die Haut des Rückens injicirt. Nach Verlauf von 15 Min. tritt auf leichte Berührung und Erschütterung sofort Streckung der rechten hinteren Extremität ein, während die linke vollständig schlaff bleibt.

Versuch III.

Einem Frosche werden nach Entfernung des Steissbeins beide hinteren Extremitäten mit Ausschluss der N.N. ischiadici durch einen Faden abgeschnürt, und darauf 0,016 Grm. Coffeïn unter die Haut des Rückens und ebensoviel in den oesophagus injicirt. Nach Verlauf einiger Zeit erfolgt auf Erschütterung sofort Streckung des Körpers und der beiden hinteren Extremitäten.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die tetanischen Contractionen eintreten, auch wenn das Gift durch vollständigen Abschluss der Blutzufuhr verhindert ist, einen directen Einfluss auf Muskeln und Nerven auszuüben, wenn nur die

---

[1]) Das Coffeïn, welches in diesen Versuchen zur Anwendung kam, war in der chem. Fabrik des Herrn Dr. Witte in Rostock aus Thee dargestellt, und zeichnete sich durch grosse Reinheit und schöne Krystallisation aus. Einige spätere Versuche wurden auch mit einem Präparate angestellt, das aus Kaffeebohnen dargestellt war, doch ist dies stets eigens dabei bemerkt.

Verbindung mit dem Rückenmark durch die Nerven erhalten ist; dass aber die Contractionen nicht eintreten, sobald diese Verbindung aufgehoben ist. Der Tetanus war in den abgeschnürten Gliedern allerdings nicht so hochgradig und so anhaltend, wie er bei nicht präparirten Thieren beobachtet wurde, allein dies muss wohl der Quetschung der Muskeln und der Veränderung ihrer Ernährung durch Abschneidung der Blutzufuhr zugeschrieben werden.

Bei dieser Gelegenheit wurden auch Uspensky's Versuche wiederholt. Richter hatte die Erfahrung gemacht, dass der Tetanus nach Strychninvergiftung nachlasse, wenn man die künstliche Respiration einleitete. Darauf entdeckte Uspensky, dass dies nicht bei Strychninvergiftung allein der Fall sei, sondern dass auch der durch Thebaïn, Brucin und Coffeïn, überhaupt durch solche Gifte, bei welchen die eintretenden Krämpfe einen ausgesprochen reflectorischen Character zeigen, hervorgerufene Tetanus durch künstliche Respiration aufgehoben werden könne.[1]) Da die beweisenden Experimente in dem angeführten Werke fehlen, so will ich die meinigen, die über die Wirkung des Coffeïns noch einige besondere Aufschlüsse geben, und beweisen, dass Thiere nach geradezu tödtlichen Dosen von Coffeïn durch diese Operation am Leben erhalten werden können, hier genauer beschreiben.

Versuch IV.

An einem Kaninchen von 1485 Grm. Gewicht wird die Tracheotomie gemacht, und eine Canüle in die Luftröhre eingeführt. Sodann werden in die Ven. jugul. ext. $7^1/_2$ C.C. einer Coffeïnlösung 1 : 50 also 0,15 Coffeïn injicirt. [Uspensky hatte gefunden, dass 12 Ctgrm. Coffeïn auf 1200

---

[1]) D. Einfluss d. künstl. Rsp. auf die nach Vergiftung mit Brucin etc. eintretenden Krämpfe v. P. Uspensky. Arch. f. Anat. u. Physiol. v. Reichert u. Du Bois-Reymond, Jahrg. 68, pag. 522.

Grm. Körpergewicht, auch wenn sie nicht direct in's Blut gespritzt wurden, bei Kaninchen genügten, tetanische Contractionen hervorzurufen.] Unmittelbar nach der Injection ensteht Tetanus und hochgradiger Opisthotonus. Es wird nun die künstliche Respiration eingeleitet (60 in der Min.). Die Contractionen lassen allmälig nach; die Reflexerregbarkeit ist aber noch bedeutend erhöht; auf die geringste Erschütterung folgt Streckung des Körpers.

5 Min. später. Künstliche Respiration unterbrochen. Das Thier athmet selbstständig. Tetanus hat aufgehört.

10 Min. später. Die Canüle in der Trachea wird verschlossen, so dass der Luftzutritt zu den Lungen abgeschnitten ist. Sofort stellen sich tetanische Contractionen wieder ein, die nach Beseitigung des Hindernisses für den Luftzutritt wieder verschwinden.

13 Min. später. Das Thier macht 84 Athembewegungen i. d. Min.

17½ Min. später. Der Luftzutritt wird wieder unterbrochen. 45. Sec. darnach stellen sich einzelne tetanische Contractionen; 60 Sec. darnach vollständiger Opisthotonus wieder ein. Nach Aufhebung des Hindernisses selbstständiges Athmen, und Aufhören des Tetanus.

30 Min. später. Die Respiration ist ganz regelmässig geworden. Auf Erschütterung erfolgt noch ein heftiges Zusammenfahren des Thieres, doch kein Tetanus mehr.

31 Min. später. Zweite Injection von 7½ C.C. obiger Lösung. Gleich darauf ausserordentlich heftiger Tetanus, die Respirationsbewegungen hören vollständig auf. Nachdem einige Minuten lang künstlich geathmet ist, verschwindet der Tetanus, stellt sich aber sofort wieder ein, sobald die künstliche Respiration unterbrochen wird. Dieselbe wird daher noch fortgesetzt.

45 Min. später. Aufhören des künstlichen Athmens. Das Thier athmet selbstständig (104 Rsp. in der Min.). Kein Tetanus.

60 Min. später. Das Thier wird nach Verschluss der Wunde losgebunden und auf den Boden gesetzt. Auf Erschütterung erfolgt noch Tetanus. Rsp. 100 in der Min.

70 Min. später. Das Thier liegt noch immer auf der Seite. In grösseren Pausen treten noch einzelne Streckkrämpfe von kurzer Dauer ein.

75 Min. später. Das Thier versucht sich aufzurichten, und vorwärts zu bewegen, doch schleppen die hinteren Extremitäten nach, und scheinen völlig gelähmt.

110 Min. später. Das Thier wird in sitzende Stellung gebracht, und verharrt in dieser Stellung. Plötzlich aber sinkt es wieder auf die Seite, die hinteren Extremitäten werden wieder tetanisch ausgestreckt, die Respiration hört völlig auf. Es wird die Wunde am Halse sofort wieder geöffnet und die künstliche Respiration eingeleitet, doch geht darüber zu viel Zeit hin, als dass das Thier noch am Leben erhalten werden könnte.

Bei der Section zeigt sich in der Trachea ein starkes Blutgerinnsel, welches dieselbe völlig verschliesst.

Versuch V.

Kaninchen. Gewicht 1590 Grm. Tracheotomie und Präparation der Ven. jug. ext.

10 h. 30′. (Morgens.) Injection von 10 C.C. Coffeïnlösung 1 : 50 (= 0,2 Coffeïn) in die Ven. jug.

Sogleich heftiger Tetanus. Völlige Unterbrechung der Respiration. Einleitung des künstlichen Athmens.

10 h. 35′. Tetanus lässt mehr und mehr nach.

10 h. 40′. Aussetzen der künstlichen Respiration; das Thier athmet selbstständig. (108—120 Rsp. in der Min.). Vereinzelte tetanische Contractionen.

11 h. 4′. Das Thier wird, nachdem in die Trachea eine

Canüle gebunden, auf den Boden gesetzt. Es bleibt in natürlicher Stellung sitzen. Rsp. 88 in der Min.

11 h. 10′. Das Thier macht zwar noch etwas unbeholfene aber sonst regelmässige Bewegungen. Vorgehaltenes Futter wird nicht verschmäht.

12 h. 10′. Status idem.

3 h. 50′. (Nachmittags.) Das Thier wird vorgefunden mit starker Dyspnoe, welche von Verstopfung der Canüle herrührt. Nachdem dieselbe mittelst einer Sonde wieder wegsam gemacht ist, wird die Respiration freier, und das Thier fängt ruhig zu fressen wieder an.

4 h. 10′. Die Canüle hat sich wieder verschlossen. Das Thier macht heftige Inspirationsbewegungen, ohne dass Luft durch die Canüle dringt. Keine tetanische Erscheinungen. Es wird wieder die Sonde eingeführt, doch lässt sich das Hinderniss nicht damit beseitigen. Ein Versuch die Canüle zu entfernen missglückt, da das Thier zu unruhig, und keine Assistenz zur Stelle ist. Es gelingt erst, nachdem das Thier bereits gestorben.

Die Canüle zeigt sich durch ein Blutcoagulum in ihrer ganzen Länge vollständig verstopft.

Versuch VI.

10 h. 25′. Einem Kaninchen von 1330 Grm. Gewicht werden 0,06 Grm. Morphium subcutan injicirt.

10 h. 55′. Zahl der Respirationen in der Min. 20. Zahl der Herzcontractionen in der Min. 264. Die Trachea wird frei gelegt und geöffnet; ebenso die Ven. jug. ext., und in dieselbe 10 C.C. einer Coffeïnlösung 1 : 50 = 0,2 Coffeïn injicirt.

Es tritt sofort Tetanus ein; es wird daher die künstliche Respiration eingeleitet.

11 h. 7′. Aussetzen der künstlichen Rsp. Das Thier athmet selbstständig.

Respirationen in der Min. 105.

Herzcontractionen in der Min. 300.

11 h. 15′. Das Thier wird auf den Boden gesetzt, ohne dass die Wunde am Halse geschlossen wird. Es bleibt auf der Seite liegen, ohne im Stande zu sein sich aufzurichten. Kein Tetanus.

11 h. 30′. Das Thier in seine natürliche Stellung gebracht, bleibt ruhig sitzen, und macht beim Anstossen regelmässige Bewegungen.

12 h. 30′. Aus der Trachea einige Blutcoagula entfernt.

Am Nachmittage zeigt das Thier ein durchaus normales Verhalten, das Futter wird nicht verschmäht. Auch an dem folgenden Tage soll an demselben, ausser einigem Blutverlust, nichts Abnormes zu bemerken gewesen sein. Am Morgen des dritten Tages jedoch fand man es todt, nachdem es in der Nacht den Spuren nach aus seiner Wunde am Halse sehr viel Blut verloren hatte. Es war offenbar in Folge dieses Blutverlustes zu Grunde gegangen.

Diese Versuche zeigen auf's Deutlichste in Uebereinstimmung mit den von Uspensky gemachten Erfahrungen, den evident hemmenden Einfluss der künstlichen Respiration auf den durch Coffeïnvergiftung hervorgerufenen Tetanus. Es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, dass alle drei Thiere am Leben erhalten geblieben wären, wenn nicht besondere Ereignisse in Folge der stattgefundenen Verwundung eingetreten wären, die den Tod herbeigeführt hätten. Bei allen dreien liess sich eine besondere Todesursache constatiren, die mit der Vergiftung selbst in gar keinem Zusammenhange stand. Den ersten beiden Thieren war die Wunde bis auf die Oeffnung in der Trachea verschlossen. Hier bildete sich ein Blutcoagulum in der Luftröhre, welches dieselbe verstopfte, und den Erstickungstod herbeiführte.

Bei dem letzten war die Wunde gar nicht geschlossen, und der Tod war die Folge des wahrscheinlich durch das unruhige Verhalten herbeigeführten Blutverlustes. Es kann gewiss Niemand behaupten, dass in diesem Falle nach 2 Tagen ganz normalen Verhaltens der Tod noch als Folge der Coffeïnwirkung anzusehen sei.

Was diese Versuche daher besonders interessant macht, ist der dadurch gelieferte Beweiss, der äusserst schnell vorübergehenden Wirkung des Coffeïns. Während Uspensky in seinen Versuchen mit Thebaïn und Brucin fand, dass eine $1^1/_2$—2 Stunden fortgesetzte künstliche Respiration erforderlich sei, um den Eintritt von Krämpfen zu verhüten, so genügte in diesen Versuchen eine bei Weitem kürzere Zeit. Bei keinem dieser Thiere hatte die künstliche Respiration länger gedauert als höchstens 12 Minuten, und dennoch war hierdurch die Wirkung des Coffeïns vollständig aufgehoben. Das Gift wird also im Körper entweder sehr schnell zersetzt und so unschädlich gemacht, oder auch aus dem Körper sehr schnell ausgeschieden. Ob das Erstere oder Letztere geschieht, darauf haben die Chemiker noch keine bestimmte Antwort gegeben. Liebig und Rochleder haben sich mit den Zersetzungen des Coffeïns im thierischen Organismus beschäftigt. Ihre Abhandlungen sind zwar theoretisch scharfsinnig erdacht, aber sie sind durch physiologische Beweise nicht gestützt, und zum Theil geradezu widerlegt. Eine kurze Uebersicht der Resultate, zu welchen sie gelangten, nebst einer Kritik derselben von Stuhlmann und Falck, findet man in dem oben citirten Aufsatze in Virchow's Archiv. Diese machen mit Recht jenen Chemikern den Vorwurf, dass sie sich mit den Zersetzungen des Coffeïns im Körper beschäftigt hätten, ohne vorher die Frage untersucht zu haben, ob das Coffeïn nicht ähnlich wie andere Pflanzengifte unzersetzt den Körper verlasse. Es war natürlich in der vorliegenden Arbeit nicht meine

Absicht, diese Fragen genauer zu untersuchen; nur das will ich hier anführen, dass nach der von Schwarzenbach angegebenen Methode eine sehr schöne und deutliche Coffeïn-Reaction erhalten werden konnte, als der Harn eines mit Coffeïn vergifteten Hundes nach dem Abdampfen mit Alcohol und Chloroform extrahirt, und der Rückstand dieser Extracte auf die von jenem Autor angegebene Weise behandelt wurde. Ein Theil des Coffeïns wird daher, was übrigens jetzt schon bekannt, jedenfalls im Körper nicht zersetzt, sondern durch den Harn als solches ausgeschieden.

Gegen die oben angeführten Versuche könnte der Einwand erhoben werden, dass die in denselben angewendete Dosis zwar gross genug um Tetanus, nicht aber gross genug um den Tod herbeizuführen gewesen sei; dass auch Thiere, bei welchen die künstliche Respiration nicht eingeleitet sei, vielleicht den Tetanus hätten überwinden können, und am Leben geblieben sein würden. Dass dies Letztere nicht der Fall sein würde, dafür sprach schon die gänzliche Unterbrechung der Respiration, die während des Tetanus bei den vergifteten Thieren beobachtet wurde. Um aber jeglichen Zweifel zu heben, wurden einem Kaninchen von 1090 Grm. Gewicht 8 C.C. einer Coffeïnlösung 1 : 50 (= 0,16 Coffeïn) in die Vena jug. injicirt. Es entsteht danach sofort heftiger Tetanus, die Athembewegungen hören völlig auf, und nach $2^1/_2$—3 Minuten ist das Thier todt. Dieser Versuch war in sofern von den vorigen verschieden, als eine Oeffnung der Trachea hier nicht stattgefunden hatte. Es wäre denkbar gewesen, dass bei dem hochgradigen Tetanus auch ein krampfhafter Verschluss der Stimmritze zu Stande komme, der die Erstickung des Thieres herbeiführe. Um auch diesen Einwand zu beseitigen, wurde bei einem Kaninchen von 980 Grm. Gewicht die Tracheotomie, und alsdann eine Injection von 6,1 C.C. der Coffeïnlösung (= 0,12 Coffeïn) in die Vena jugul. gemacht. Auch in diesem Falle tritt

sofort Tetanus ein, und das Thier stirbt nach beiläufig einer Minute.

Die in diesen Versuchen gegebene Dosis von Coffeïn: 0,0125 Grm. auf 100 Grm. Körpergewicht, in d. Ven. jug. injicirt, genügte also bei Kaninchen jedenfalls vollkommen, den Tod herbeizuführen. Dennoch war die tödtliche Wirkung in ganz kurzer Zeit durch die künstliche Respiration vollständig zerstört.

Dieselben Versuche lassen ferner den grossen Unterschied der Wirkung des Coffeïns bei verschiedener Applicationsweise erkennen. Stuhlmann und Falck haben das Gift theils subcutan, theils in das Rectum injicirt, bei Kaninchen angewendet, und haben Dosen von 50 Ctgrm. gebraucht, um den Tod des Thieres herbeizuführen. 30 Ctgrm. durch den After in den Darm gespritzt, hatten keine tödtliche Wirkung. Leven, welcher das Gift stets in subcutaner Injection anwandte, setzte die toxische Dosis für Kaninchen sogar auf 60—80 Ctgrm. fest. Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, starben die Thiere schon in sehr kurzer Zeit nach Dosen von 12—16 Ctgrm., wenn das Gift in eine Vene gebracht wurde. Die Thiere, die zu den letzten beiden Versuchen dienten, waren allerdings nur klein, von ungefähr 1000 Grm. Körpergewicht, aber es würden doch hiernach 20 Ctgrm., in's Blut injicirt, jedenfalls genügen, um auch die grössten Thiere dieser Art sofort zu tödten. Dieser grosse Unterschied kommt vielleicht daher, dass das Gift ebenso langsam resorbirt, als schnell aus dem Körper ausgeschieden wird, und dass daher immer nur kleine Mengen desselben nach und nach in das Blut gelangen, wenn es innerlich gegeben oder subcutan injicirt ist. Dass aber, während das Gift in kleineren in gewissen Zwischenräumen gereichten Dosen oft in enormer Menge vertragen wird, eine einmalige grössere Dosis sofort die heftigsten Erscheinungen hervorzurufen, und unter Umständen den Tod herbeizuführen im Stande ist, dafür werden die späteren am Kymographion angestellten Versuche noch weitere Beweise liefern.

Das Rückenmark wird also durch Einwirkung des Coffeïns in einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit versetzt; es fragt sich nun, ob das Gift auch auf die peripherischen Nerven einen besonderen Einfluss ausübt. Leven sagt in seiner Abhandlung: „Un nerf de grenouille placé dans une solution de caféine perd son excitabilité. Mais si la caféine est absorbée, elle n'enlève ni au muscle ni au nerf leurs propriétés physiologiques, elle ne fait que diminuer leur excitabilité.“ Experimente zum Beweise dieser Behauptungen sind nicht angegeben. Es wurden daher einige hierher gehörende Versuche angestellt, welche auf die von Bezold[1]) angegebene Weise ausgeführt sind.

Versuch VII.

Nachdem einem Frosche beide N.N. ischiadici frei gelegt sind, wird unter dem linken ein Faden durchgeführt, und die linke hintere Extremität vollständig abgeschnürt. Sodann werden demselben 0,016 Grm. Coffeïn unter die Haut des Rückens gespritzt. Auf Erschütterung des Körpers erfolgt 15 Min. später Streckung beider hinteren Extremitäten. Nun werden beide N.N. ischiadici durchschnitten und auf die Electroden des Inductions-Apparates gebracht. Die Zahlen bedeuten den grössten Abstand beider Spiralen in Cm., bei welchem durch Reizung noch eine Zuckung ausgelöst wird.

	Linker Schenkel.	Rechter Schenkel. (vergiftet.)		Linker Schenkel.	Rechter Schenkel. (vergiftet.)
11 h. 40′	23½	28	12 h. 10′	27	26
11 h. 45′	19½	29	12 h. 15′	19	27
11 h. 50′	24	30½	12 h. 20′	11	26
11 h. 55′	22	28½	12 h. 25′	15	26
12 h. 0′	21	28	12 h. 30′	10	24
12 h. 5′	27	26½	12 h. 35′	16½	21

[1]) Untersuch. a. d. physiol. Laborat. in Würzburg. Leipzig 67.

Diesem Versuche haftet derselbe Fehler an, der schon berührt wurde, dass nämlich, wie auch Betzold erwähnt, durch Abschneidung der Blutzufuhr Erregbarkeitsänderungen in den Muskeln und den Nervenendigungen daselbst eintreten. Um dies zu vermeiden, wurden im Folgenden Versuche an verschiedenen Fröschen angestellt, von denen der eine vergiftet, der andere unvergiftet war, und die Resultate verglichen.

Versuch VIII.

Einem Frosche A wird 9 h. 40′ eine Injection von 0,01 Grm. Coffeïn unter die Haut des Rückens gemacht. B ist ein gesunder Frosch, dem die N.N. ischiadici frei gelegt sind. 20 Minuten später werden auch bei A beide Nerven präparirt, und der grösste Rollenabstand des Inductionsapparates bestimmt, bei welchem noch eine Zuckung erfolgt. Die Reizung geschah am oberen (centralen) Ende des Nerven.

	A (vergiftet)		B	
	Linker N.	Rechter N.	Linker N.	Rechter N.
10 h. 15′	30	31 1/2	26	28
10 h. 25′	24	32	24	27
10 h. 35′	26 1/2	28	26 1/2	28
10 h. 45′	28	29	30	29 1/2
10 h. 50′	21	35	31	31
10 h. 55′	29	31	29	31 1/2
11 h. 0′	27	30	25	29
11 h. 10′	31	30	28	29
11 h. 20′	29	30	24	31
11 h. 30′	29	32	30	29

Auch B werden jetzt 0,01 Grm. Coffeïn injicirt.

	Linker N.	Recht. N.	Linker N.	Recht. N.
11 h. 40′	26	29	30	30
12 h. 0′	26	28	29	29
12 h. 5′	24	26	29	29
12 h. 15′	25	26	29	29
12 h. 30′	21	24	26	27
12 h. 35′	25	21	24	26
12 h. 45′	24	18	18	25

Versuch IX.

Ebenso angestellt, wie der vorhergehende. Es wird nur der N. ischiadicus dexter präparirt, und zwar bei A 25 Min. nach der Injection des Giftes. B ist ein unvergifteter Frosch.

	A (vergiftet)	B
11 h. 45′	26	31
11 h. 50′	22	28
12 h. 0′	22	28
12 h. 10′	29	30
12 h. 25′	21	24
12 h. 35′	21	23
12 h. 45′	23	22

Versuch X.

Einem Frosche A werden 1 h. 0′ 0,005 Grm. Coffeïn unter die Rückenhaut injicirt. 4 Stunden später der N. ischiadicus dext. präparirt, und auf seine Erregbarkeit geprüft. B ist ein gesunder Frosch.

	A (vergiftet)	B
4 h. 30′	23	26
4 h. 40′	26	26
4 h. 50′	23	27
5 h. 0′	26	26
5 h. 30′	23	26
5 h. 45′	23	25
6 h. 10′	18	24

Diesen Versuchen nach scheint kein wesentlicher Einfluss durch das Gift auf die Nerven ausgeübt zu werden. Wenn auch die Zahlen nicht immer genau übereinstimmen, so sind doch die Verschiedenheiten so gering, dass auch solche Schwankungen bei ein und demselben Thiere beobachtet werden können. Aus Versuch VIII. z. B. sieht man, dass die Zahlen für beide Nerven desselben Thieres keineswegs immer übereinstimmen. Die grössere oder geringere Zerrung der Nerven bei der Präparation, die durch Austrocknen und Wiederanfeuchten bewirkte Leitungsänderung, das etwas verschiedene Auflegen auf die Electroden etc. bewirken bei diesen Versuchen Schwankungen, die auch durch die grösste Sorgfalt kaum zu vermeiden sind. Allenfalls liesse sich auch aus diesen Versuchen eine geringe Herabsetzung der Nervenerregbarkeit nach Coffeïnvergiftung herleiten, was mit den oben erwähnten Rückenmarkserscheinungen im Einklange stände, da bei beginnender Lähmung der Medulla ebenfalls eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit beobachtet wird. Grössere Unterschiede sieht man überall nicht hervortreten; dies geschieht aber, wie auch Leven angiebt, sofort, wenn man den Nerven mit einer Auflösung des Giftes befeuchtet. In diesem Falle sank z. B. die Erregbarkeit des N. ischiadicus auf 5, während 5 Min. vorher noch bei einer Entfernung der Spiralen von 18 Cm., eine Zuckung der Muskeln erfolgt war.

An den Fröschen, die zu dem Versuch IX. dienten, wurden auch einige Beobachtungen über die Veränderung der Muskelerregbarkeit nach Coffeïnvergiftung angestellt, indem die Electroden unmittelbar auf die M. M. gastrocnemii gebracht, und der grösste Rollenabstand notirt wurde, bei welchem noch eine Zusammenziehung erfolgte. Das Resultat war folgendes:

	A (vergiftet)	B
11 h. 50′	13	14
12 h. 0′	9	15
12 h. 10′	8	12
12 h. 25′	11	12
12 h. 35′	10	12
12 h. 45′	11	11

Auch die Erregbarkeit der Muskeln wurde also, wie aus diesen Zahlen hervorgeht, durch Coffeïnvergiftung keineswegs erheblich geändert. Eine geringe Herabsetzung der Erregbarkeit scheint jedoch auch hier stattzufinden.

In einer 2ten Reihe von Versuchen wurde der Einfluss des Coffeïns auf die Circulationsorgane untersucht. Schon Stuhlmann und Falck fanden, dass diese Organe durch das Gift afficirt würden. Sie sagen in ihren Schlusssätzen: „Das Coffeïn, indem es in das Nervensystem eingreift, übt einen gewaltigen Einfluss auf das Herz und, wie es scheint, auch auf die Wandungen der Gefässe.“ Doch erhält man keinen genaueren Aufschluss über die Beschaffenheit dieses Einflusses. Auch in den sehr umständlich beschriebenen Versuchen sind nur sehr wenige Notizen und Zahlen zu finden, aus denen sich eine allgemeinere Regel ableiten liesse, soviel aber scheint aus denselben hervorzugehen, dass die genannten Autoren im Allgemeinen bei Säugethieren eine Zunahme, bei Fröschen dagegen eine Abnahme der Herzthätigkeit, ja einen vollständigen Stillstand des Herzens, nach Application des Giftes eintreten sahen. Leven fand in der ersten Periode der Absorption des Giftes eine Beschleunigung des Pulses, in der zweiten eine Verlangsamung desselben, und zwar bei Fröschen ebenso wie bei Säugethieren.[1]) Zahlen, welche diese Behauptung beweisen könnten, sind auch hier nicht zu finden,

[1]) Archives de Physiol. norm. et pathol. Bd. 1. pag. 181. Exp. V.

ebenso wenig eine Angabe des Zeitraums, wann auf die Beschleunigung eine Verlangsamung der Herzbewegung folgt. Es wird daher nöthig sein, dass ich zunächst meine Versuche, die an Fröschen, an Kaninchen und an Hunden angestellt wurden, hier mittheile, um vergleichen zu können, ob die hierdurch gewonnenen Zahlen, mit obigen Behauptungen im Einklange stehen.

1. Versuche an Fröschen.

Die Frösche, die zu diesen Versuchen dienten, waren auf einem Brette befestigt. Das Herz derselben war frei gelegt, um die Bewegungen desselben genau beobachten zu können.

Versuch XI.

2 Frösche, A und B, werden nebeneinander befestigt. Bei A macht das Herz in 10 Secunden 14 bei B 13 Contractionen.

Dem Frosche A werden 0,8 Grm. Coffeïnl. 1 : 50, also 0,016 Coff. unter die Haut des Rückens injicirt. B bleibt unvergiftet.

	A (vergiftet)	B
	Zahl der Herzcontract. in 10 Sec.	
10 h. 55′ (10 Min. nach Inject. des Giftes)	13	12
10 58′	12	11
2te Injection von 0,016 Coffeïn unter die Haut des Frosches A.		
11 h. 1′	11	11
11 h. 2′	10	10
11 h. 4′	9	11
11 h. 7′	8	9
11 h. 10′	7	9
11 h. 12′	5 Tetanus	9
11 h. 15′	4	9
11 h. 17′	4	10
11 h. 20′	4—5	10
3te Inject. v. 0,016 Coff.		
11 h. 25′	4	9

Das Thier scheint völlig abgestorben, das Herz aber schlägt noch weiter.

Dem Frosche B werden jetzt ebenfalls 0,016 Grm. Coffeïn subcutan injicirt.

	Zahl der Herzcontract. in 10 Sec.
11 h. 30′	9
11 h. 35′	10
11 h. 37′	11
11 h. 40′	10
11 h. 45′	11
11 h. 50′	10 (Tetanus)
12 h. 0′	10
2te Injection von 0,016 Grm. Coffeïn.	
12 h. 5′	10
12 h. 10′	9
12 h. 20′	9
Versuch wird abgebrochen.	

Versuch XII.

Einem Frosche werden 0,005 Grm. Coffeïn subcutan injicirt. Vor der Injection machte das Herz in der Min. 28—30 Contractionen.

4 h. 0′ (5 Min. nach der Injection)	32
4 h. 10′	30
4 h. 20′	32
(Erhöhte Reflexerregbarkeit.)	
4 h. 30′	30
4 h. 40′	30
2te Injection von 0,016 Grm. Coffeïn.	
4 h. 55′	32
5 h. 15′	32
(Auf Erschütterung Tetanus.)	
5 h. 25′	32
Versuch wird abgebrochen.	

Versuch XIII.

Frosch. Herzcontractionen vor der Injection: 24 26 in der Min.

Injection von 0,03 Grm. Coffeïn unter die Haut.

	Zahl der Herzcontr. in d. Min.
11 h. 5′ (5 Min. nach der Injection)	24
11 h. 10′	28
11 h. 15′	28
11 h. 20′	26
	(Auf Erschütterung Tetanus.)
11 h. 30′	24
11 h. 35′	24
11 h. 45′	24
	(Anhaltender Tetanus)
11 h. 55′	24
12 h. 5′	22
12 h. 15′	20
12 h. 25′	20

Das Thier scheint abgestorben. Herz schlägt weiter.

Versuch XIV.

Frosch. Herzcontractionen vor der Injection 30—32 in der Min.

Injection von 0,048 Grm. Coffeïn unter die Haut.

	Zahl der Herzcontract. in d. Min.
3 h. 30′ (10 Min. nach der Injection)	34—36
3 h. 35′	36
3 h. 40′	36
3 h. 50′	34
	(Anhaltender Tetanus)
4 h. 0′	32
4 h. 10′	32

	Zahl der Herzcontract. in d. Min.
4 h. 20′	30
4 h. 30′	28
4 h. 40′	26
4 h. 50′	24
5 h. 0′	22

Das Thier scheint abgestorben; das Herz schlägt noch weiter.

Hiernach scheint das Coffeïn von nur geringem Einfluss auf die Herzbewegung der Frösche zu sein. Einen tetanischen Zustand, wie ihn Albers beobachtet hat, der das Herz der Frösche nach Coffeïnvergiftung „blass, auf die Hälfte seines normalen Umfanges zusammengezogen, und ganz steif" vorfand, habe ich in meinen Versuchen niemals eintreten sehen. Auch Leven muss einen solchen Zustand nicht beobachtet haben, da er bemerkt: „remarquons, que le coeur ne se tétanise pas, comme les autres muscles."

Stuhlmann und Falck dagegen fanden, wenn auch keinen Tetanus des Herzens, so doch eine eigenthümliche Einwirkung des Coffeïns auf das Froschherz. Sie beobachteten, wie ihre Versuche 28, 29 und 30[1]) beweisen, „dass die Herzen der Frösche sehr bald zum Stillstand kamen, nachdem sie eine auffallende Retardation ihrer Schläge und Bewegungen hatten bemerken lassen." Dass dieser Herzstillstand nicht als Tetanus aufzufassen war, erhellt aus der Angabe, dass während desselben der Ventrikel dunkelkirschroth aussah, und mit Blut stark gefüllt war. Nur in einem Versuche (28) wird angeführt, dass nach Einführung des Giftes die Füllung des Ventrikels eine weniger vollständige gewesen sei. Auch diesen Zustand habe ich in meinen Versuchen weder nach kleinen noch nach grossen Dosen von Coffeïn eintreten sehen.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 11., pag. 368.

Wenn das Thier in Folge des Giftes längst abgestorben erschien, fuhr das Herz noch lange Zeit fort, regelmässige Bewegungen zu machen; ja die letzteren hörten sogar nicht auf, als das Herz aus dem Körper herausgeschnitten und mit einer Coffeïnlösung befeuchtet wurde. Häufig erschien allerdings das Herz der Frösche einige Zeit nach Application des Giftes etwas blasser, und die Contractionen desselben schienen etwas weniger ausgiebig zu sein, niemals aber habe ich solche Häsitationen, wie sie Stuhlmann und Falck beschreiben, bemerken können. Auch als ich das Gift nicht subcutan, sondern durch eine Vene direct in's Blut injicirte, blieb der erwartete Erfolg aus. Leven scheint die Beobachtungen von Stuhlmann und Falck ebenfalls nicht bestätigt gefunden zu haben, wenn er bemerkt: „le coeur de la grenouille ne s'arrête pas immédiatement après la mort;“[1]) er wird also jedenfalls auch vor dem Tode keinen Stillstand des Herzens bemerkt haben.

Aus meinen Versuchen darf ich daher nur schliessen, dass das Gift auf die Herzbewegung der Frösche einen sehr geringen Einfluss ausübt, der durchaus nicht im Vergleich steht mit der heftigen Wirkung, die auf die Herzen der Säugethiere ausgeübt wird. Nach kleineren Dosen bemerkte man nur ein allmähliges Sinken der Frequenz, das mit dem langsamen Absterben des Thieres zunahm. Nach grösseren Dosen, wie in Versuch XIV. könnte man allenfalls zuerst eine Steigerung, dann eine Abnahme der Frequenz annehmen. Doch war auch in diesem Falle erstere verhältnissmässig gering und von kurzer Dauer, während letztere regelmässig und ganz allmählig erfolgte.

2. Versuche an Kaninchen.

Die Kaninchen wurden zur Anstellung dieser Versuche auf dem Vivisectionstische befestigt, und die Herzcontractionen

[1]) Arch. d. Physiol. pag. 180.

vermittelst des Stethoscops gezählt. Das Gift wurde theils subcutan, theils in die Ven. jug. ext. injicirt. Subcutane Dosen von 0,1—0,15 Grm. zeigten sich fast völlig wirkungslos, ich glaube daher die hiermit angestellten Versuche füglich übergehen zu können, grössere Dosen liessen aber entschieden einen Einfluss auf die Herzbewegung erkennen. In Versuch XV. und XVI. wurde auch auf die Veränderung der Respiration Rücksicht genommen.

Versuch XV.

Kaninchen. Gewicht 1280 Grm.

	Herzcontr. in $^1/_4$ Min.	Respirat. in $^1/_2$ Min.
4 h. 30′	30	22
4 h. 35′—40′ Subcutane Inject. v. 4 Spritzen (à 2,85) Coffeïnlösung 1 : 50 (= 0,23 Coffeïn.)		
4 h. 55′	75	34—36
5 h. 10′	80	36
5 h. 25′	85	33
5 h. 40′	82—85	30
5 h. 55′	85	27
6 h. 10′	87	24
6 h. 25′	86	25

Tetanische Contractionen fanden nicht statt. Einige Zeit nach dem Losbinden zeigt sich das Thier anscheinend völlig normal, und zeigt auch fernerhin keine abnormen Erscheinungen.

Versuch XVI.

Kaninchen. Gewicht 1250 Grm.

	Herzcontr. in $^1/_4$ Min.	Respirat. in $^1/_2$ Min.
11 h. 30′	70	32
11 h. 35′ Subcut. Inject. derselben Coff.-Menge wie im vor. Vers. (0,23 Coff.)		

	Herzcontr. in ¼ Min.	Respirat. in ½ Min.
11 h. 45′	80	40—45
11 h. 50′	80	36—40
12 h. 10′	80	35—38
12 h. 30′	77	36
12 h. 45′	73—75	30

Gleich nach dem Losbinden und auch späterhin sind keine Vergiftungserscheinungen mehr bemerkbar.

Versuch XVII.

Kaninchen. Präparation der Ven. jug. extern.

	Herzcontr. in d. Min
11 h. 20′	250—270
11 h. 35′ Inject. von 0,05 Coffeïn in die Ven. jug. ext.	
11 h. 50′	258
12 h. 15′	280
12 h. 45′	282
1 h. 15′	284
2 h. 0′	258
2 h 10′ Inject. von 0,1 Coffeïn in d. Ven. jug. ext.	
2 h. 20′ Tetanus. Herzcontr. desshalb nicht zu zählen.	
2 h. 30′	270—290
2 h. 40′	300
2 h. 55′	330

Nach Injection von weiteren 0,05 Grm. Coffeïn werden die Herzcontractionen enorm frequent, so dass es unmöglich ist, dieselben zu zählen, und das Thier stirbt bald darauf.

Um das Herz noch genauer beobachten zu können, wurden einige Versuche in der Weise ausgeführt, dass, nachdem die Tracheotomie gemacht, und die künstliche Respi-

ration eingeleitet war, das Sternum mit den Rippenknorpeln entfernt wurde, so dass das Herz vollständig frei lag. Hierbei wurde beobachtet, dass nach kleineren in d. Ven. jugul. gespritzten Dosen Coffeïn von 3—4 Ctgrm. eine bedeutende Beschleunigung der Herzbewegung eintrat. Das Herz erschien kleiner und etwas mehr zusammengezogen. Diese Beschleunigung hielt nicht lange an, und machte bald wieder der früheren Frequenz Platz, oder es trat auch eine Verlangsamung der Bewegung ein, wobei das Herz erschlafft, und namentlich der rechte Ventrikel stärker gefüllt und mehr ausgedehnt erschien. Auf grosse Dosen von Coffeïn (10—20 Ctgrm.) erfolgte zuerst eine kurze Verlangsamung der Herzbewegung, ja zuweilen schien das Herz eine Zeit von 30—40 Sec. vollständig stille zu stehen, worauf dann die Contractionen wieder schneller und schneller wurden, bis eine bedeutend erhöhte Frequenz erreicht war. Während des Stillstandes, der namentlich bei hochgradigem Tetanus beobachtet wurde, war das Herz nicht tetanisch contrahirt, sondern es schien im Gegentheil erschlafft, und stärker mit Blut gefüllt zu sein. Am deutlichsten war diese Erscheinung am rechten Ventrikel. Zuweilen konnte man übrigens auch während der scheinbaren Bewegungslosigkeit kleine zitternde Bewegungen am Herzen bemerken. Die genaue Beobachtung dieser Erscheinung war trotzdem, dass das Herz vollständig frei lag, wesentlich dadurch erschwert, dass die Lungen bei der künstlichen Respiration sich fortwährend vor das Herz legten, und dasselbe zum Theil bedeckten. So viel aber liess sich mit aller Sicherheit feststellen, dass ein tetanischer Zustand des Herzens nicht stattfand.

Es fragte sich nun, wie sich der Blutdruck bei dieser Veränderung der Herzbewegung verhalten würde. Soviel ich weiss, hat nur Leven einige Versuche über die Veränderung des Blutdruckes nach Coffeïnvergiftung angestellt und veröffentlicht. Er fand darnach in Uebereinstimmung

mit der Vermehrung der Herzcontractionen stets eine Erhöhung des Blutdruckes. Diese Erhöhung fand auch nach Durchschneidung der Vagi und Sympathici statt, so dass Leven dem Coffeïn eine dass Herz direct erregende Wirkung zuschreibt. Ob mit der von demselben gefundenen späteren Herabsetzung der Pulsfrequenz auch eine Erniedrigung des Blutdruckes eintritt, ist in seiner Abhandlung nicht angegeben. Man müsste dies als das Wahrscheinlichste annehmen, da er seine 2. Periode der Coffeïnvergiftung als eine Lähmungserscheinung auffasst. Es heist in dem oben angegebenen Werke: (la caféine) excite d'abord le coeur, et cette exitation exagéré est bientôt suivie d'une paralysie de cet organe. Doch hat er selbst ein späteres Sinken nicht erwähnt. Die im hiesigen Laboratorium mit Herrn Professor Anbert zusammen mit Hülfe des Kymographion an Hunden angestellten Versuche nun, haben nicht zu einem constanten Resultate geführt, obgleich dieselben mit aller möglichen Sorgfalt, und möglichst gleichartig ausgeführt wurden. Leider ist es mir nur in wenigen Fällen gelungen, die Ursachen der oft ziemlich bedeutenden Verschiedenheiten aufzufinden, und es wird daher, um diese Unterschiede anschaulich zu machen, nöthig sein, eine Reihe dieser Versuche hier mitzutheilen.

3. Versuche an Hunden.

Den Hunden wurde, um die vorbereitenden Operationen leichter ausführen zu können, $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden vor Beginn des Experimentes Morphium in einer Dosis von 0,06—0,18 (je nach der Grösse) subcutan injicirt. Darauf wurde die Tracheotomie gemacht, und, nach Injection von 5—10 Grm. einer Curarelösung 1 in 1000, die künstliche Respiration eingeleitet. Die Canüle zur Messung des Blutdruckes wurde in die Art. crural. eingeführt. Die Injection des Coffeïns, das in Lösungen, theils 1 : 50, theils 1 : 100

angewendet wurde, geschah in die Vena jugul. ext. und zwar in das centrale Ende derselben.

Versuch XVIII.

Hund mittlerer Grösse. Morph. 0,09 Grm. Curare 10,0 Grm. 1 : 1000. Rsp. 30 pr. Min. Coffeïnlösung 1 : 50.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor der Inject.	150—190	7	
I. Inject. v. 20 C. C. d. Coff.-Lösg.	sinkt schon während d. Inject.		
Nach d. Inject.	68	10 –16	Höhe der Pulswellen sehr gering.
1 M. nach d. Inject.	105	5	Herzcontr. zuw. aussetz.
3 M. später	63	4 sehr unregelmässig.	
7 Min. sp.	55	14	
12 M. sp. II. Inj. v. 10 C. C. d. Lösg.			
Nach der Inj.	48	5	
14 M. sp.	41	3	
16 M. sp. III. Inj. v. 20 C. C.	unverändert	4—6	
20 M. sp. IV. Inj. v. 10 C. C.	ebenso	7	

Die künstliche Rsp. wird unterbrochen. Es erfolgt darnach zuerst eine geringe Erhebung, dann ein langsames Absinken des Druckes. Die Herzcontract. werden zuerst frequenter, dann allmählich immer langsamer.

Versuch XIX.

Hund mittlerer Grösse. Morph. 0,08. Curare 5 Grm. 1 : 1000. Rsp. 30 pr. M. Coffeïnlösg. 1 : 50.

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	136—202	6	Höhe der
I. Inj. v. 25 C. C. d. Coff.-Lösg.			Pulswellen 7—20 Mm.
Nach 30 Sec.	130	29	Wellen-
Nach 1 M.	139	32	höhe
2 M. sp.	130	9	1—3 Mm.
3 M. sp.	121	10	Wellenh.
$5^1/_2$ M. sp. II. Inj. v. 25 C. C. d. Lösg.	sinkt während derselben auf 96	23	8—10 Mm.
$6^1/_{10}$ M. sp. ($^1/_{10}$ M. nach Beendigung d. Inj.)	123	27	Wellenh.
$6^1/_5$ M. sp.	147	30	1—2 Mm.
$6^3/_{10}$ M. sp.	158	30	
$6^1/_2$ M. sp.	125	23	
7 M. sp.	108	17	
10 M. sp.	110	14	
15 M. sp. III. Inj. v. 25 C. C. d. Lösg.	sehr schwankd., im Mittel nicht auffallend verändert.	21—31	
19 M. sp. IV. Inject. v. 25 C. C. d. Lösg.	Gerinnung		Reinigung
22 M. sp.	108	24	der Canüle.
23 M. sp. V. Inj. v. 25 C. C. d. Lösg.			
Nach d. Inj.	100	26	

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in 1/10 Min.	Bemerkungen.
29 M. sp. VI. Inj. v. 25 C. C. d. Lösg.			
Vor d. Inj.	90	22	
Nach d. Inj.	150	16	
30 M. sp.	77	sehr unregelmässig, zuw. aussetzend.	

Nach Unterbrechung der künstl. Respirat. steigt der Druck um ca. 30 Mm. und sinkt dann ganz allmählig ab.

Versuch XX.

Hund mittlerer Grösse. Morph. 0,08. Curare 5 Grm. 1 : 500. Rsp. 30 pr. Min. Coffeïnlösung 1 : 50.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in 1/10 Min.	Bemerkungen.
Vor der Inj.	121—182	12—22	
Unmittelbar vor der Inj.	170	15	
I. Inj. v. 5 C. C. d. Coff.-Lösg.			
1/4 M. später	132	16	Höhe der
1 M. sp.	163	27	Pulswellen
2 M. sp.	120	18	sehr gering.
3 M. sp.	117	6	
II. Inj. v. 5 C. C. d. Coff.-Lösg.			
unmittelbar nachher	sehr schwank.		
	112—127	11—15	
8 Min. sp. (vor d. Inj.)	109	7	
III. Inj. v. 10 C. C. d. Coff.-Lösg.			
Nach d. Inj.	66—121	7—10	

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
12 Min. sp. IV. Inj. v. 25 C. C.			
Nach d. Inj.	48—81	6—8	
16 M. sp. V. Inj. v. 25 C. C.			
Nach d. Inj.	53	$6^1/_2$	
17 M. sp.	44	8	
$17^1/_2$ M. sp. VI. Inj. v. 25 C. C.			
Nach d. Inj.	44—50	8—12	
19 M. sp.	50	12	
20 M. sp. VII. Inj. v. 25 C. C.			
Nach d. Inj.	48—50	11—12	

Es werden beide Vagi durchschnitten, worauf aber keine erhebliche Veränderung des Druckes und der Pulsfrequenz erfolgt. Auf Reizung desselben jedoch tritt sofort eine Senkung des Blutdruckes und beträchtliche Verlangsamung der Herzcontractionen ein.

Der Blutdruck hält sich lange Zeit auf der Höhe von 30—40 Mm., bis endlich, nach über einstündiger Dauer das Experiment durch Aussetzen der kstl. Rsp. abgebrochen wird.

Versuch XXI.

Kleiner Hund. Gewicht 3851 Grm. Morph. 0,09. Curare 5 Grm. 1 : 1000. Rsp. 30 pr. Min. Coffeïnlösung: 1 : 50.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	130—158	9—12	Höhe d.
Inj. v. 25 C. C. d. Coff.-Lösg.	sinkt schon während d. Inj.		Pulswellen 3—8 Mm.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
6 Sec. später	57	12	Höhe der
12 Sec. sp.	51	14	Pulswellen
30 Sec. sp.	29	nur noch geringe Andeutung v. Contr. vorh.	$^1/_2$—1 Mm.
1 Min. sp.	ist so tief herabgesunken, als es die Spannung d. Gefässwände zulässt.	haben völlig aufgehört.	Tod des Thieres.

Versuch XXII.

Hund mittlerer Grösse. Gew. 7260 Grm. Morph. 0,09. Curare 5 Grm. 1 : 500. Rsp. 30 pr. M. Coffeïnlösung: 1 : 100.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	167	5	
Inj. v. 20 C. C. d. Coffeïnlösg.			
30 Sec. später	130	17	
50 Sec. sp.	105	28	
65 Sec. sp.	152	19	
70 Sec. sp.	53	Pulswellen	
	d. Druck skt. continuirlich, so tief es d. Spang. d. Gefässw. erlaubt.	nicht mehr erkennbar.	Tod des Thieres.

Bei näherer Betrachtung dieser Versuche muss zunächst die grosse Verschiedenheit der Coffeïnmenge auffallen, welche bei den Thieren unter ganz gleichen Bedingungen den Tod herbeiführte. Der Hund in Vers. XIX. bekam in höchstens 30 Min. 150 C. C. einer Coffeïnlösung die 2 % Coffeïn enthielt, also im Ganzen 3,0 Grm. reines Coffeïn in das Blut gespritzt, ohne dass der Tod darnach erfolgte; während die Hunde in Versuch XXI. und XXII. schon nach einer einmaligen Dosis von resp. 0,5 und 0,2 Grm. Coffeïn in sehr kurzer Zeit starben. In allen diesen Versuchen wurde gleich nach dem Tode der Thiere die Section ausgeführt. Auf das Ergebniss dieser Sectionen werde ich noch später zurückkommen, soviel aber hier bemerken, dass sich in diesen Fällen durchaus keine Ursache des so schnell erfolgten Todes hat nachweisen lassen. Namentlich war von einem Lufteintritt in die Venen und in das Herz, wie er ja bei den Injectionen leicht hätte stattfinden können, nichts zu bemerken. Das Präparat aber, welches bei diesen letzten beiden Versuchen zur Anwendung gekommen war, war nicht, wie das sonst angewandte, aus Thee, sondern aus Kaffeebohnen dargestellt. Es wären daher diese beiden Versuche vielleicht Belege für die von Leven aufgestellte Behauptung, dass das Coffeïn auf den thierischen Organismus stärker einwirke, als das Theïn.[1]) Später mit diesem Präparate angestellte Versuche haben jedoch diese Annahme nicht bestätigt, und haben keinen wesentlichen Unterschied in Hinsicht der physiologischen Wirkung beider Gifte erkennen lassen. Es haben andere Hunde unter gleichen Bedingungen, wie in diesen Versuchen, d. h. nach voraufgegangener Tracheotomie und Einleitung der künstlichen Respiration, 1,2 Grm. aus Kaffeebohnen dargestelltes Coffeïn in Dosen von 20—40 Ctgrm. ertragen, ohne darnach zu Grunde zu

[1]) Arch. d. Physiol. norm. et pathol. I. pag. 471.

gehen. Während umgekehrt in einem anderen Falle nach Injection von 25 Ctgrm. des aus Thee dargestellten Giftes der Tod sofort erfolgte. In sonstiger Beziehung hat sich ebenfalls in der Wirkung beider Substanzen kein Unterschied nachweisen lassen.

Eine constante Erscheinung, die durch alle Versuche ihre Belege findet, ist die nach Coffeïnvergiftung eintretende Vermehrung der Herzcontractionen. Die Zahl derselben kann ganz enorm gesteigert sein. Die Höhe der einzelnen Pulswellen ist dabei ausserordentlich gering. Die Contractionen werden zuweilen so frequent, und die Höhe der Pulswellen so klein, dass der Pinsel an der Kymographion-Trommel eine gerade Linie zu beschreiben scheint. Zugleich werden die Herzcontractionen unregelmässig, sie setzen zuweilen aus, fangen aber sogleich wieder an; ein längere Zeit dauernder völliger Stillstand des Herzens ist in diesen Versuchen nicht nachzuweisen gewesen. Wenn derselbe eintrat, so folgte auch gleich darauf der Tod des Thieres.

Die Wirkung des Coffeïns ist, wie diese Versuche bestätigen, nicht von langer Dauer. Der Beginn der kleinen frequenten Pulswellen scheint mit der Zeit zusammenzufallen, wo das in's Blut gespritzte Gift das Herz erreicht hat. Aber schon nach Verlauf von ca. 1 Min. scheint diese Wirkung auf das Herz mehr und mehr nachzulassen. Die Herzcontractionen werden wieder langsamer, die Pulswellen höher, und nach ungefähr 3 Min. ist die Wirkung gewöhnlich vollständig verschwunden. Die Herzcontractionen haben ungefähr ihre frühere Frequenz wieder erreicht, oder sind wie in Versuch XX. sogar etwas verlangsamt. Dies letztere wäre in Uebereinstimmung mit Leven's Behauptung, der nach Coffeïnvergiftung zuerst eine Beschleunigung, dann eine Verlangsamung der Herzbewegung fand. Leider stimmen aber andere Versuche mit diesem hierin nicht überein, zuweilen blieben die Contractionen auch lange Zeit nach der

Injection noch etwas frequenter, wie sie Anfangs gewesen waren. Immer aber sieht man die Wirkung des Giftes auf das Herz bald nach der Injection nachlassen und schwächer werden.

Werden mehrere Injectionen von Coffeïn gemacht, so scheint sich die Wirkung des Giftes nicht allmählig zu steigern, sondern eher schwächer zu werden. Die ersten Dosen scheinen am stärksten auf das Herz einzuwirken; sind diese, ohne den Tod herbeizuführen von den Versuchsthieren ertragen, so ist vielleicht das Herz gegen weitere Gaben abgestumpft, oder es ist auch durch die vorhergehende enorme Thätigkeit eine Erschöpfung der Herzkraft eingetreten, die das zu Standekommen der schnellen Contractionen nicht mehr gestattet. Vielleicht kommen beide Momente hier in Betracht. Im Versuch XX. sieht man ein sehr deutliches Beispiel dieser Erscheinung. Uebrigens scheint ein Beweis dafür, dass der Organismus gegen die Wirkung des Giftes bald abgestumpft wird, auch darin zu liegen, dass der Tod der Thiere gewöhnlich gleich zu Anfang, nach der ersten oder zweiten Injection, nach verhältnissmässig kleinen Dosen erfolgte, dass dagegen, wenn diese ersten Dosen den Tod nicht bewirkten, enorme Mengen des Giftes ertragen werden konnten. Ja es schien fast, wie Versuch XIX. und XX. zeigen, dass das Gift dann kaum noch im Stande sei, tödtlich zu wirken. Jedenfalls aber muss man annehmen, dass die Empfänglichkeit für das Gift bei den einzelnen Thieren eine sehr verschiedene ist.

Es bleibt noch übrig die durch das Coffeïn bewirkten Veränderungen des Blutdruckes genauer zu betrachten. Die von Leven aufgestellte Behauptung zeigt sich durch die oben mitgetheilten Tabellen nicht bestätigt. Vielleicht hat derselbe seine Versuche in anderer Weise angestellt. Der Einleitung der künstlichen Respiration ist z. B. bei allen

seinen Versuchen mit keinem Worte gedacht; wahrscheinlich wird dieselbe daher unterblieben sein. Dies giebt nun schon bei anderen Versuchen ein sehr schwankendes, fehlerhaftes Resultat, noch mehr aber bei diesen Versuchen, da das Coffeïn durch den intensiven Tetanus ein ausserordentliches Hinderniss für die Respiration herbeiführt. Es wäre möglich, dass, ebenso wie bei an Erstickung sterbenden Thieren, eine Erhöhung des Blutdruckes beobachtet wird, auch dieses Respirationshinderniss eine Steigerung des Blutdruckes herbeizuführen im Stande ist. Die Ausführung der von Herrn Prof. Aubert und mir angestellten Versuche habe ich schon früher kurz erwähnt. Es wurde in denselben die Vorsichtsmassregel getroffen, dass durch Injection von Curare die Muskulatur gelähmt, und die Wirkung der Respirationsbewegungen völlig eliminirt wurde. Die Respiration geschah, indem ganz gleichmässig nach den Schlägen des Metronoms gleiche Volumina Luft in die Lungen getrieben wurden. Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass in den meisten Fällen nach Coffeïnvergiftung eine Senkung des Blutdruckes stattfand. In einigen wenigen Fällen wurde nach Coffeïninjection ein Steigen des Blutdruckes beobachtet. Aber wenn auch das Letztere eintrat, so war es doch meistens nur gering und von kurzer Dauer, und machte bald einer Senkung Platz.

Am auffallendsten und deutlichsten war das tiefe Sinken des Druckes, unmittelbar nach der Injection, wenn dieselbe den Tod des Thieres zur Folge hatte. Die Verschiedenheit in der Wirkung des Giftes wurde nicht immer bei verschiedenen Thieren beobachtet, sondern trat zuweilen bei ein und demselben Thiere ein. Ich muss hier auf die Schwierigkeiten aufmerksam machen, die genauen Beobachtungen bei diesen Versuchen im Wege stehen. In vielen Fällen waren die Schwankungen des Blutdruckes, wie die in den Tabellen angeführten Zahlen beweisen, nicht unbeträchtlich. Wurde

nun die Injection gerade während eines sehr hohen oder im Gegentheil eines sehr tiefen Standes der Quecksilbersäule gemacht, so musste nothwendig das Resultat beträchtlich differiren. Diese fortwährenden Schwankungen machen es auch unendlich schwierig, die an der Kymographion-Trommel beschriebenen Linien durch Zahlen auszudrücken, ich habe daher, um ein anschaulicheres Bild zu geben, eine dieser Tafeln abdrucken lassen. Im Mittel kann man annehmen, dass nach Injection des Giftes, wenn dieselbe nicht unmittelbar den Tod zu Folge hat, zuerst ein schnelles Sinken des Blutdruckes stattfindet, dann ein Steigen, wobei die frühere Höhe meistens nicht wieder erreicht, zuweilen aber überschritten wird, und endlich wieder ein langsames Sinken desselben.

In diesen Versuchen war der Injection des Giftes die Anwendung von Morphium und Curare vorausgegangen. Es wäre möglich gewesen, dass durch diese beiden Substanzen die Wirkung des Coffeïns auf das Herz beeinflusst würde. Um dies festzustellen, wurden die folgenden Versuche einerseits ohne Morphium, andrerseits ohne Curare angestellt. Im Uebrigen war die Ausführung derselben die nämliche, es wurde die Tracheotomie gemacht, und künstlich geathmet. Die Injection des Giftes geschah in die Ven. jug. ext., die Messung des Blutdruckes in der Art. cruralis.

Versuch XXIII.

Hund mittlerer Grösse. Gew. 9280 Grm. Morph. 0,24. Kein Curare. Tracheotomie und künstliche Rsp. Coffeïnlösung 1 : 100.

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	120—174	8	

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
I. Inj. v. 10 C. C. Coff.			
Nach d. Inj.	106—128	8	
3 Min. später			
II. Inj. v. 10 C. C. Coff.			
Nach d. Inj.	101—119	6—7	
$6^1/_2$ Min. sp.			Einzelne
III. Inj. v. 10 C. C. Coff.			tetanische
Nach d. Inj.	114 Zieml.const.	9	Contract.
15 Min. sp.			
IV. Inj. v. 20 C. C. Coff.			
Nach d. Inj.	83	14	
16 Min. sp.	116	15	
19 Min. sp.			
V. Inj. (wegen Zerreissung d. Ven. gelangt nur wenig i. d. Blut)	114	7	
23 Min. sp.			Reinig. d. Canüle. Aufhören d. kstl. Rsp. Das Thier athm. selbstg. bis zu Ende.
Gerinnung			
40 Min. sp.	103	8	
44 Min. sp.			
VI. Inj. v. 20 C. C. Coff.	75—110	26	
50 Min. sp.	94	16—28	

Weitere Inject. von Coffeïn bleiben ohne auffallende Veränderung des Blutdruckes. Die Pulsfrequenz bleibt sehr hoch, 20—23 in $^1/_{10}$ M., zuweilen setzen jedoch die Herzcontr. einige Secunden vollständig aus. Es werden dem Thiere in Dosen von 20 C. C. im Ganzen 130 C. C. der Coffeïnlösung; also 1,3 Grm. Coffeïn injicirt, ohne dass der Tod darnach erfolgt. Der Versuch wird endlich durch Verschliessung der Athmungscanüle abgebrochen.

Versuch XXIV.

Katze. Kein Morph. Curare 5 Grm. 1 : 500. Tracheotomie u. kstl. Rsp. 30 pr. M. Coffeïnlösung 1 : 50.

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	147—188	17—23	
I. Inj. v. 25 C. C. Coff.	sinkt schon während d. Inj.		
Unmittelbar darnach	90	8	
30 Sec. sp.	48	11	
1 Min. sp.	44	14	
$1^1/_2$ Min. sp.			
II. Inj. v. 25 C. C. Coff.			
Unmittelbar darnach	33	12	Die Pulsw.
2 Min. sp.	24	12	werden
3 Min. sp.	16	Pulswellen	kleiner u.
	Druck sinkt	nicht mehr	kleiner.
	continu-	erkennbar	Tod des
	irlich		Thieres.

Versuch XXV.

Hund. Kein Morph. Curare 5 Grm. 1 : 500. Tracheotomie und kstl. Resp. 30 pr. Min. Coffeïnlösung 1 : 50.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor d. Inj.	183—194	14—19	
I. Inj. v. 25 C. C. Coff.	sinkt schon während d. Inj.		
Unmittelbar darnach	128	32	
		Zuweilen aussetzend	

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
15 Sec. sp.	83	sehr unregelm.	
1 Min. sp.	123	30	
$1^1/_2$ Min. sp.	151	31	
3 Min. sp.	165	30	
7 Min. sp.	154—182	23—26	
8 Min. sp.			
II. Inj. v. 25 C. C. Coff.	sinkt schon während d. Inj.		
Unmittelbar darnach	112	20—23	
9 Min. sp.	114—150	10	
11 Min. sp.	81 Zieml.const.	20—24	
16 Min. sp.			
III. Inj. v. 25 C. C. Coff.			
Nach d. Inj.	77—92	17	
17 Min. sp.	68	23	

Die 25 Min. später vorgenommene Durchschneidung der Vagi zeigt sich in Bezug auf den Blutdruck fast resultatlos, die Pulsfrequenz dagegen, die auf 14 gefallen war, steigt wieder auf 24. Das Experiment wird durch Aufhören der Rsp. unterbrochen.

Diese Versuche lassen keinen wesentlichen Unterschied von den früheren erkennen, das Resultat derselben ist ein fast gleiches. Nur Versuch XXIV. ist in sofern sehr merkwürdig, als in demselben nach Application des Giftes keine Erhöhung, sondern sogar eine Erniedrigung der Pulsfrequenz eintrat. Dieser Versuch war, wie erwähnt, ausnahmsweise an einer Katze angestellt; doch ist wohl kaum anzunehmen, dass das Gift auf diese Thiere anders wirken sollte, als auf Hunde. Ich muss aber hervorheben, dass die Katze, um

sie bequemer befestigen zu können, vorher Chloroform bekommen hatte, was bei keinem von den Hunden der Fall gewesen war. Vielleicht war dies die Ursache jener Erscheinung. Versuche mit Chloralhydrat wenigstens haben ergeben, dass diese Substanz in's Blut injicirt im Stande ist, die durch Coffeïn erhöhte Pulsfrequenz sofort herabzusetzen. Eine ähnliche Wirkung könnte möglicher Weise auch das Chloroform ausgeübt haben.

Ich will mich hier nicht auf Reflexionen einlassen über die Ursachen der Veränderung des Blutdruckes nach Coffeïnvergiftung, da einerseits die aus diesen Versuchen sich ergebenden Resultate grosse Schwankungen zeigen, andererseits aber auch die Untersuchungen über den Nerveneinfluss auf die Veränderungen des Blutdruckes noch nicht ihren Abschluss gefunden haben. Nur das Verhalten des Vagus nach Coffeïnvergiftung wurde noch genauer geprüft. Leven, der wie oben erwähnt, stets eine Erhöhung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz fand, kam zu dem Resultat, dass das Coffeïn weder durch Vermittelung des Vagus, noch des Sympathicus das Herz beeinflusse, sondern, dass es auf das Herz selbst excitirend einwirke. Diese Annahme schienen die Versuche XX. und XXV. zu bestätigen. Aus dem letzten ging hervor, dass der Vagustonus erhalten war, da nach Durchschneidnng desselben, die Herzcontractionen sofort frequenter wurden. Wäre die gerade in diesem Versuche beobachtete hohe Pulsfrequenz die Folge einer Vaguslähmung gewesen, so hätte auch die Durchschneidung der Nerven keine weiteren Veränderungen hervorbringen können. Ebenso zeigte Versuch XX., dass das Herz nach grossen Dosen Coffeïn auf Reizung des Nerven durch den Inductionsstrom sofort langsamere Contractionen machte, dass also die Reizbarkeit des Nerven nicht aufgehoben war. War dies der Fall, so musste auch umgekehrt nach voraufgegangener Durchschneidung des Nerven die in den

früheren Versuchen beobachtete Pulsfrequenz und Senkung des Blutdruckes eintreten. Diese Annahme bestätigte der folgende Versuch:

Versuch XXVI.

Kleiner Hund. Gew. 3680. Morph. 0,08. Tracheotomie. Natürliche Athmung. Coffeïnl. 1 : 100. Präparation beid. Vagi.

	Blutdruck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor Durchschneidg. d. Vagi	103	$3^1/_2$	
Beide Vagi durchschnit.			
Nach d. Durchschneidg.	171—204	13	
I. Inj. v. 10 C. C. Coff.	sinkt schon während d. Inj.		
12 Sec. später	110	20	Zuckungen.
45 Sec. sp.	165 später sehr schwank., doch immer tiefer als vor d. Inj.	19	
8 Min. sp.	110—154	17	
12 Min. sp.			
II. Inj. v. 20 C. C. Coff.			
Unmittelbar darnach	85	sehr unregelm. u. undeutlich	Tetanus.
13 Min. sp.	116	17—20	Einleitg. d.
$13^1/_2$ Min. sp.	173	22	kstl. Rsp.
14 Min. sp.	123 Zieml.const.	18	
16 Min. sp. Gerinnung			Reinig. d. Canüle.

Weitere Beobachtungen durch nochm. Gerinnung gestört.

Man sieht hier ganz dieselben Erscheinungen eintreten, wie in den vorhergegangenen Versuchen. Die nach der Durchschneidung der Vagi schon erhöhte Pulsfrequenz wird noch gesteigert durch die Coffeïninjection. Da hier die Vagi ausser Wirksamkeit gesetzt waren, und mit ihnen auch der bei Hunden in derselben Nervenscheide verlaufende N. Sympathicus gleichzeitig durchschnitten war, so musste die hier eingetretene Veränderung der Herzbewegung nothwendig einem directen Einflusse des Giftes auf das Herz zugeschrieben werden. Aber dennoch scheint auch der Vagus nicht ganz unempfindlich gegen Coffeïn zu sein. Nur ist die Wirkung des Giftes auf diesen Nerven eine äusserst schnell vorübergehende, und kann daher nur kurze Zeit nach voraufgegangener Injection nachgewiesen werden. Der Versuch XXVII. wird hierüber weitere Aufschlüsse geben.

Versuch XXVII.

Hund mittlerer Grösse. Gewicht: 9557 Grm. Morph. 0,09. Curare 10 Grm. 1 : 1000. Tracheotomie und kstl. Rsp. Coffeïnlösung 1 : 100.

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Vor Durchsch. d. Vagi	100—160	5	
Beide Vagi durchsch.			
Nach d. Durchschndg.	187—235	14—20	
I. Inj. v. 20 C. C. Coff.			
6 Sec. sp.	114	15	
12 Sec. sp.	50	sehr unregelm. aussetzend.	Zuckungen.
1 Min. sp.	sehr schwank., i. Mittel 180	23	
3 Min. sp.	170	18	

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
5 Min. sp. Gerinnung			Reinigung d. Canüle.
10 Min. sp. Reizung des l. Vag. durch d. electr. Strom.	sinkt sofort bis auf 42	Contr. hören völlig auf.	
Nach d. Reizung	steigt enorm so dass die Trommel zur Messg. nicht ausreicht.		
11 Min. sp.	271	25	
12 Min. sp.	179	23	
13 Min. sp.			
II. Inj. v. 20 C. C. Coff.	sinkt sofort		
$13^1/_{10}$ Min. sp.	68	äusserst frequent, so dass fast eine gerade Linie entsteht.	
$13^1/_2$ Min. sp.	123	22	
14 Min. sp.	161	23	
Reizung d. linken Vag.			
Während d. Reizg.	125	19	
Nach d. Reizg.	171	23	
17 Min. sp.	141	23	
Reizg. d. link. Vag.			
Während d. Reizg.	50	Stillstand d. Herzens	

	Druck in Mm. Hg.	Herzcontr. in $^1/_{10}$ Min.	Bemerkungen.
Nach d. Reizg.	171	23	
18 Min. sp.			
III. Inj. v. 20 C.C. Coff.			
Nach d. Inj.	78	30—37	
19 Min. sp.	110	33	
Reizg. d. link. Vag.			
Während d. Reizg.	f. unveränd.	21	
Nach d. Reizg.	150	23	
$20^1/_2$ Min. sp.			
Reizg. d. l. Vag.	86	15	
Nach d. Reizg.	146	23	

Der Versuch wird abgebrochen.

In diesem Versuche trat bei der nach Durchschneidung der Vagi vorgenommenen Coffeïninjection in Uebereinstimmung mit dem vorigen Versuche, zunächst eine Abnahme des Blutdruckes und eine Zunahme der Herzcontractionen ein. Der Nerv, 10 Min. später mittelst des Inductionsstromes gereizt, zeigte sich vollkommen reizbar, die Herzcontractionen hörten völlig auf, und der Blutdruck sank beträchtlich. Als jedoch die Reizung dieses Nerven 1 Min. nach voraufgegangener neuer Injection des Giftes vorgenommen wurde, ergab sich zwar ein geringes, aber im Vergleich zum vorigen ganz unbedeutendes Resultat. Es musste also eine Lähmung dieses Nerven stattgefunden haben, oder die Wirkung des Giftes auf die Herzganglien ist im ersten Momente so heftig, dass die hemmende Wirkung des Vagus gar nicht zur Geltung kommt. 4 Min. nach dieser II. Injection zeigte sich der Nerv wieder völlig erregbar, und es erfolgte auf Reizung desselben Stillstand des Herzens. Eine spätere Wiederholung der Reizung ergab dasselbe Resultat.

Man muss daher annehmen, dass das Coffeïn zwar eine directe Wirkung auf das Herz ausübt, dass aber daneben

eine Einwirkung auf den Vagus (Lähmung) stattfindet, die sehr schnell vergeht. Das Letztere ist der Grund, dass in Versuch XXV. nach der Vagusdurchschneidung, eine Erhöhung der Pulsfrequenz beobachtet wurde. Die Lähmung dieser Nerven war, da die Durchschneidung 9 Min. nach der Injection vorgenommen war, offenbar schon vorüber; die Nerven waren daher wieder erregbar. Wäre die Durchschneidung unmittelbar nach der Injection gemacht worden, so würde wahrscheinlich keine weitere Erhöhung der Frequenz erfolgt sein.

Ich komme schliesslich zu den Beobachtungen, die über die Wirkung des Coffeïns auf den Menschen bei dieser Gelegenheit angestellt wurden. Obgleich Kaffee und Thee zu den täglichen Genussmitteln aller civilisirten Nationen gehören, so sind doch die Untersuchungen darüber, ob das in diesen Substanzen enthaltene Coffeïn einen Einfluss auszuüben im Stande ist, und welche Wirkung diesem Gifte zukommt, noch lange nicht abgeschlossen. Die wichtigste Arbeit über diesen Gegenstand bildet die schon erwähnte Schrift von Lehmann, in welcher nachgewiesen wird, dass die Wirkung des Kaffeeinfuses theils dem darin enthaltenen Coffeïn, theils den empyreumatischen Oelen zuzuschreiben sei, dass aber beide Stoffe auf den Organismus verschieden einwirkten. Lehmann schreibt den letzteren eine das Nervensystem erregende, die regressive Metamorphose der Körperstoffe verlangsamende Wirkung zu, dem Coffeïngehalt dagegen Vermehrung der Herzthätigkeit, frequenteren Puls, Schwindel, Zittern und Harndrang. Stuhlmann und Falck bemerken über diese ausserordentlich sorgfältige Arbeit, dass man darin leider jeden Nachweis vermisse, dass auch der geröstete Kaffee und folglich das Kaffeeinfus wirklich Coffeïn enthalte, es wäre nicht unmöglich, dass durch den Röstungsprocess das Coffeïn wenigstens theilweise verloren gehe. Wollte man vergleichbare Resultate erhalten, so müsste die im gerösteten Kaffee ent-

haltene Coffeïnmenge genau bekannt sein. Wenn nun aber schon die Angaben über den Coffeïngehalt der rohen Bohnen auseinander gehen, so war einer annähernden Schätzung des Coffeïngehaltes der gerösteten Bohnen, jeglicher Boden entzogen. Nach Robiquet und Bouston enthielt 1 ℔ Mocca 20 Gran, also ungefähr $^1/_4$% Coffeïn; Gorup-Besanez fand im Kaffee $^1/_2$%; Strecker 1% Coffeïn. Leven's Angabe, dass der Kaffee 17% Coffeïn enthalte, beruht wohl auf einen Druckfehler. Herr Dr. Witte in Rostock stellte das Coffeïn einmal im Grossen aus Kaffeebohnen dar, und erhielt aus 50 ℔. Bohnen 10 ℔. Coffeïn, also $^2/_3$%. Dies veranlasste nun Herrn Prof. Aubert, den Gehalt des Kaffeeinfuses, wie es getrunken zu werden pflegt, auf seinen Coffeïngehalt zu untersuchen. Ich verdanke demselben die folgenden Mittheilungen seiner bisherigen Versuche.

I. 405 Grm. Java-Kaffee (schwach geröstet und gemahlen) werden mit kochendem Wasser extrahirt. Das Infus wird eingedampft, worauf eine dunkelbraune theerartige Masse zurückbleibt. Diese letztere wird nacheinander mit Benzin, Alcohol und Chloroform behandelt; die dadurch gewonnenen Extracte werden eingedampft, und die Rückstände in Wasser gelöst, aus welchem das Coffeïn herauskrystallisirt. Das Gewicht desselben beträgt 0,656 Grm. = 0,160 %.

Darauf wird der mit kochendem Wasser ausgezogene Rückstand des gebrannten Kaffee's (der sog. Kaffeegrund) noch $^1/_2$ Stunde mit Wasser gekocht, filtrirt, und dann auf obige Weise behandelt. Es werden hieraus noch 0,309 Grm. = 0,076% Coffeïn gewonnen. Der Kaffee enthielt also im Ganzen 0,656 + 0,309 = 0,965 Grm. = 0,240% = $^1/_4$ % Coffeïn.

II. Aus 500 Grm. Java-Kaffee (schwach geröstet und auf einer gew. Kaffeemühle gemahlen) wird mit kochendem destillirten Wasser ein Infus bereitet, und dieses zur Syrupsconsistenz eingedampft. Der Rückstand wird zunächst mit Chloroform extrahirt, aus welchem durch Sublimation = 0,382

Grm. Coffeïn gewonnen werden, dann mit Alcohol. Das letztere Extract wird, da in demselben ausser Coffeïn noch viele fremdartigen Stoffe gelöst sind, verdunstet, und der Rückstand ebenfalls mit Chloroform extrahirt. Hieraus werden durch Sublimation 0,651 Grm. Coffeïn erhalten. Im Ganzen enthält also das Infus 1,033 Grm. Coffeïn $= 0{,}206\,\%$ $= {}^1/_5\,\%$.

Der Rückstand des Kaffee's wird 6 Stdn. mit destillirtem Aq. digerirt, $^1/_2$ Stunde damit gekocht, filtrirt und ebenfalls mit Chloroform und Alcohol behandelt. Es werden hieraus noch 0,225 Grm. Coffeïn $= 0{,}045\,\%$ gewonnen.

Der Kaffee enthielt also $1{,}033 + 0{,}225 = 1{,}285$ Grm. $= {}^1/_4\,\%$ Coffeïn.

III. 300 Grm. Java-Kaffee werden wie oben behandelt. Das Infus enthält 0,703 Grm. $= 0{,}234\,\%$ $= {}^1/_4\,\%$ Coffeïn. Das Decoct des Kaffeegrundes ergab keine wägbare Menge des Alcaloids.

Das Gewicht des geglühten mit Alcohol und Chloroform ausgezogenen Infusrückstandes beträgt 3,445 Grm. Der Aschenrückstand reagirt stark alkalisch; er wird in Aq. gelöst und filtrirt. Der Rückstand, der nicht in Wasser löslich ist, und auf dem Filter zurückbleibt, ist in Chlorwasserstoffsäure löslich, und besteht aus Kalk. Das Filtrat, mit Salzsäure und Platinchlorid behandelt, giebt 2,910 Kaliumplatinchlorid $=$ 0,889 Grm. Chlorkalium oder 1 Grm. kohlens. Kali.

Hieraus geht hervor, dass das Infus aus gebrannten Kaffeebohnen zwar ärmer an Coffeïn ist, als die rohen Bohnen, dass es aber immerhin noch gewisse Mengen des Alcaloids enthält. Es ist bekannt, dass das Coffeïn in der Hitze sublimirt; vielleicht wird dadurch schon ein Verlust beim Rösten herbeigeführt. Als Herr Prof. Aubert Kaffeebohnen in einer Retorte erhitzte, liessen sich an dem kälteren Theile des Glases deutliche sublimirte Coffeïnkrystalle nach-

weisen. Ein Theil geht also jedenfalls durch Sublimation verloren, doch dürfte derselbe von dem Grade der Erhitzung abhängig, und daher der Coffeïngehalt des gerösteten Kaffee's sehr variabel sein.

Werden daher, wie es im gewöhnlichen Leben zu geschehen pflegt, um einen guten und kräftigen Kaffee zu erhalten, zu einer Tasse Flüssigkeit 1 Loth gebrannte Bohnen verwendet, so würde eine solche Quantität, vorausgesetzt, dass der Kaffee fein genug gemahlen ist, nach obigen Untersuchungen ungefähr 0,0416 Grm. Coffeïn enthalten. Es fragt sich nun, ob eine solche Coffeïnmenge schon eine Wirkung auf den Menschen auszuüben im Stande ist. Um dies zu erfahren, wurde einem Individuum A. innerlich Coffeïn gegeben, und dasselbe in Bezug auf Pulsfrequenz und Allgemeinbefinden darnach beobachtet.

4. Versuche am Menschen.

Versuch XXVIII.

11. Apr. 71. Morg. 9 h. 50′. Pulsfrequenz der Versuchsperson A. beträgt 59 i. d. Min.

10 h. 0′ werden 0,12 Grm. Coffeïn (die also ungefähr 3 Tassen des erwähnten Infuses entsprechen) innerlich gegeben.

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
10 h. 30′	60	
11 h. 0′	56—58	Allgemeinbefinden völlig ungestört, durchaus keinerlei abnorme Erscheinungen wahrnehmb.
11 h. 30′	60	
12 h. 0′	59	
12 h. 30′	60	
1 h. 0′	58	
3 h. 0′ Nachm	66	
4 h. 30′	64	

Versuch XXIX.

Versuchsperson A. 12. Apr. 71.

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
9 h. 30′	62	
10 h. 0′	62—64	
0,24 Grm. Coffeïn innerlich.		
10 h. 30′	64—66	
11 h. 0′	64	Allgemeinbefinden normal.
11 h. 30′	60	
12 h. 0′	60	
12 h. 30′	62	
1 h. 0′	60	

Versuch XXX.

Versuchsperson A. 14. Apr. 71.

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
9 h. 30′	66	
10 h. 0′	64—66	
0,36 Grm. Coffeïn innerlich.		
10 h. 30′	64	Allgemeinbefinden fast unverändert. Eine Stunde nach Einführung d. Giftes geringe Eingenommenheit d. Kopfes, jedoch schnell vorübergehend.
11 h. 0′	60	
11 h. 30′	62	
12 h. 0′	60—62	
12 h. 30′	62	

Versuch XXXI.

Versuchsperson A. 16. Apr. 71.

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
10 h. 0′	64—68	
0,50 Grm. Coffeïn innerlich.		
10 h. 30′	70	

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
11 h. 0′	66	Kopf etwas eingenommen.
11 h. 30′	66—68	Zittern der Hände, ausser-
11 h. 45′	60 – 62	gewöhnliche Aufregung nicht beobachtet. Ebenso-
12 h. 0′	60	wenig Harndrang. Auch
12 h. 30′	58	die obigen Symptome ver-
1 h. 0′	60	schwinden bald wieder.

Das Coffeïn, selbst in grossen Dosen zu 50 Ctgrm., war also sowohl in Bezug auf Pulsfrequenz, als in Bezug auf das Allgemeinbefinden fast wirkungslos. Andere Beobachter haben nach solchen grossen Dosen schon beträchtliche Wirkungen eintreten sehen. Es scheint also, wie schon aus den Versuchen an Thieren geschlossen werden musste, das Gift auf verschiedene Individuen sehr ungleich heftig einzuwirken. Lehmann gab einer seiner Versuchspersonen einmal eine Dosis von 8 Gran (50 Ctgrm.) Coffeïn, und constatirte danach viel frequentere Pulse, starke Herzthätigkeit, Zittern, fortwährenden Harndrang, starke Erregung der Phantasie, Verwirrung der Gedanken, Visionen, einen eigenthümlich berauschten Zustand, und endlich festen Schlaf. Leven beschreibt einen Versuch, den Caron an sich selbst ausführte mit 50 Ctgrm. Coffeïn. Derselbe fühlte 2 Stdn. nach der Absorption Kopfschmerzen, Zittern, Uebelkeit und fortwährende Somnolenz, sein Puls war von 80 auf 50 Schläge gesunken. Von allen diesen Erscheinungen liess sich an der erwähnten Versuchsperson A. fast gar nichts nachweisen. Die einzigen wahrnehmbaren Symptome waren Zittern der Hände und Eingenommenheit des Kopfes, welche ebenfalls bald wieder verschwanden. Jedenfalls ist die für gewöhnlich im Kaffee genommene Dosis Coffeïn so klein, dass sie als völlig unwirksam betrachtet werden muss, auch für ein empfindliches Individuum. Die erwähnte Versuchsperson hatte, wie oben bemerkt, in 6 Tagen zusammen 1,22 Grm. Coffeïn bekommen. Am 10. Tage stellten sich plötzlich ein Paar

ziemlich schmerzhafte Hämorrhoidal-Knoten ein, die ohne weitere Behandlung nach Verlauf von weiteren 8 Tagen wieder verschwanden. Ich mache auf diese Erscheinung besonders aufmerksam, da sie offenbar als Folge des eingeführten Coffeïns zu betrachten ist, da das betreffende Individuum früher niemals an Hämorrhoiden gelitten hatte. Die Sectionen bei Thieren, auf die ich hier zurückkommen muss, haben übrigens ganz analoge Erscheinungen erkennen lassen. Schon Stuhlmann und Falck erwähnen, dass die Section an Coffeïnvergiftung zu Grunde gegangener Thiere mit Ausnahme der Ungleichheit in der Blutvertheilung, wenig Characteristisches ergebe. Aber sie constatirten, dass sich im Herzen, in der Leber und in den grossen Gefässen viel dunkles Blut befand, welches alle Charactere des venösen besass. Diese Angabe habe ich durch meine Sectionen völlig bestätigt gefunden. Das Herz der vergifteten Thiere war stark ausgedehnt, so dass es den Herzbeutel vollständig ausfüllte, und stark mit Blut gefüllt, ebenso die grossen in das rechte Herz mündenden Venenstämme. Der Darm war unmittelbar nach Eröffnung der Bauchhöhle stark injicirt, die Venen des Mesenteriums strotzend mit Blut gefüllt, Leber und Nieren dunkel und äusserst blutreich. Diese Erscheinungen hätten durchaus nichts auffallendes, wenn die Thiere an Tetanus, und der in Folge desselben ungenügenden Respiration, also an Erstickung zu Grunde gegangen wären, allein sie wurden auch an Thieren beobachtet, bei denen die künstliche Respiration bis zum Tode fortgesetzt worden war. Dieselben waren so auffallend und so constant, dass man in Versuchung kommt, die in den früheren Versuchen beobachtete Senkung des Blutdruckes nach der Coffeïninjection hiermit in Zusammenhang zu bringen. Vielleicht ist das Sinken des Blutdruckes eine Folge dieser Erweiterung der Venen. Jedenfalls aber hatte bei jenem Individuum die Blutfülle und

Erweiterung der Venen die Bildung von Hämorrhoidalknoten zur Folge gehabt.

Es war nun interessant zu wissen, welche Wirkung ein starker Kaffee, dessen Coffeïngehalt ja nun bekannt war, auf jenes Individuum ausüben würde; ob hier Erscheinungen eintreten würden, die sich nach Anwendung von Coffeïn nicht gezeigt hatten. Zu diesem Zwecke wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch XXXII.

Versuchsperson A. 30. Apr. 71.

	Puls i. d. Min.	Bemerkungen.
8 h. 0′	62	
8 h. 30′	64	
1 Tasse Kaffeeinfus aus 50,0 Grm. Bohnen bereitet, innerlich genommen.		
9 h. 0′	68	
9 h. 30′	64—66	Kopfschmerz, Gefühl von Schwindel, Zittern und Taubheit in den Extrem.
10 h. 0′	69	
10 h. 30′	70—72	10 h. 30′ Uebelkeit, Gefühl von Hitze, die periodisch d. Körper überläuft.
11 h. 0′	70	
11 h. 30′	72	
12 h. 0′	68	Gegen 12 h. allmählige Abnahme aller Symptome.
12 h. 30′	64	
12 h. 45′	62	

In diesem Falle war zwar die Wirkung in Bezug auf Pulsfrequenz ebenfalls nur unbedeutend, wenn sich auch eine geringe Erhöhung derselben nicht verkennen lässt, allein das Allgemeinbefinden war nach diesem Kaffeegenuss entschieden bedeutend mehr gestört, als nach den grössten in den vorigen Versuchen gereichten Dosen von Coffeïn. Der Coffeïngehalt dieses Trankes betrug nach obigen Unter-

suchungen aber nur 12 Ctgrm., die den früher angestellten Untersuchungen gemäss, bei dem betreffenden Individuum absolut unwirksam blieben. Dem Coffeïn konnte also die Wirkung, die hier deutlich zur Beobachtung kam, nicht zugeschrieben werden. Wenn daher Leven behauptet: „la caféine donne au café ses principales qualités", so kann ich dem meinen Versuchen gemäss nicht beipflichten, sondern muss umgekehrt die Behauptung aufstellen: der Coffeïngehalt des Kaffee's ist bei dem Kaffeegenuss, wie er im gewöhnlichen Leben stattzufinden pflegt, eine ganz gleichgültige Sache, die nicht die geringste Wirkung auszuüben im Stande ist. Aber wenn nicht das Coffeïn die wirksamste Substanz ist, welchem Bestandtheile desselben sind dann die nach starkem Kaffeegenuss eintretenden Erscheinungen zuzuschreiben? Es wurde versucht hierüber noch einige Aufschlüsse zu erhalten. Herr Prof. Aubert und ich hatten gefunden, dass auch Kaninchen in sehr kurzer Zeit starben, nachdem grosse Unruhe, Zittern, Convulsionen, vermehrte Puls- und Athemfrequenz vorhergegangen waren, als man ihnen 10—15 Grm. eines Kaffeeinfuses in die Ven. jug. injicirte, das aus 80 Grm. Bohnen durch Uebergiessen mit 170 Grm. kochenden Wassers dargestellt war. Auch in diesem Falle war also die Wirkung des Kaffeeinfuses eine äusserst heftige. Die Thiere hatten in jenen 10—15 Grm. Flüssigkeit nur etwa 0,012—0,018 Grm. Coffeïn bekommen, eine Quantität, welche unmöglich den Tod hatte herbeiführen können. Es wurden nun Versuche mit jenen Rückständen angestellt, die bei Darstellung des Coffeïns aus dem gerösteten Kaffee zurückgeblieben waren, um zu sehen ob einer der so gewonnenen Substanzen vielleicht eine besondere Wirkung zukomme. Das eingedickte Kaffeeinfus war nacheinander mit Alcohol, Benzin, Chloroform behandelt, und alles durch diese Substanzen Lösliche, folglich auch das Coffeïn, aus demselben entfernt. Der Rest wurde nun wieder in Aq. gelöst und

auf ein solches Volumen gebracht, dass das Verhältniss der einzelnen gelösten Stoffe zur Flüssigkeitsmenge dasselbe war, wie das in dem oben erwähnten Kaffeeinfus, welches ungefähr in 1000 Theilen das Lösliche von 480 (rund 500) Grm. Bohnen enthielt. Man erhielt so eine Flüssigkeit, welche die Bestandtheile des Kaffeeinfuses in derselben Menge enthielt, wie jene, mit der die Versuche an Kaninchen angestellt waren, mit Ausnahme derjenigen Stoffe, die in Alcohol, Benzin und Chloroform löslich waren. Mit dieser Flüssigkeit wurden nun Versuche an Kaninchen angestellt in derselben Weise wie mit dem Kaffeeinfus, indem sie in die Vena jug. injicirt wurde. Dieselbe zeigte sich jedoch absolut unwirksam, nach Injection von 25 Grm. liess sich durchaus nichts Abnormes constatiren. Auch mit den übrigen Rückständen, die aus den Alcohol- und Chloroformextracten nach Abscheidung des Coffeïns zurückgeblieben waren, wurde in derselben Weise verfahren, allein auch diese Rückstände des Kaffeeinfuses ergaben ein negatives Resultat. Es galt schliesslich noch zu prüfen, ob vielleicht, wie Lehmann es gethan, durch Destillation die wirksamsten Producte des Kaffeeinfuses gewonnen werden könnten. Zu diesem Zwecke wurde gerösteter und gemahlener Kaffee in einer Retorte destillirt, wodurch eine gelbliche, stark nach Kaffee riechende brenzliche Flüssigkeit erhalten wurde. Diese ebenfalls in die Ven. jugul. von Kaninchen eingespritzt, zeigte sich ebenso unwirksam, wie die früheren Substanzen. Nach Injection von 25 Grm. dieser Flüssigkeit konnte an den Versuchsthieren durchaus nichts Abnormes wahrgenommen werden, dieselben blieben alle am Leben.

Hiernach ist die Frage, welche Substanzen des Kaffeeinfuses am heftigsten auf den Organismus einwirken, noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden; es müssten auch, um diese Untersuchungen zu erleichtern, von Chemikern erst die Bestandtheile des gerösteten Kaffee's und die Abscheidung

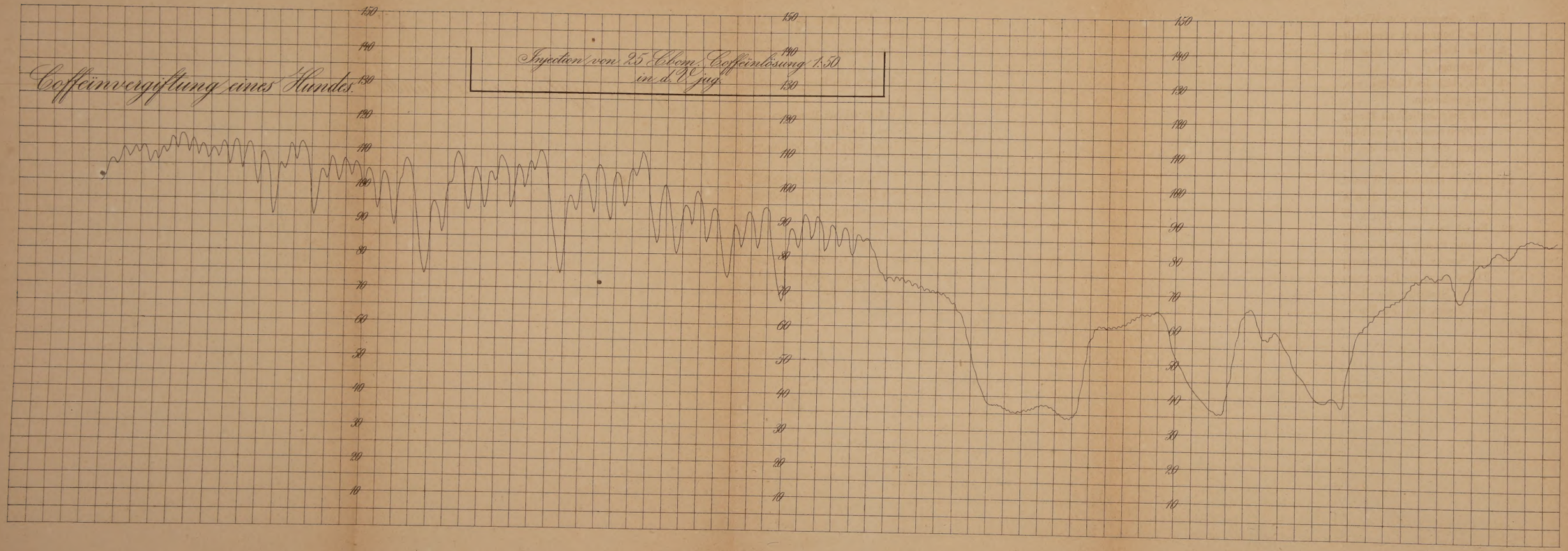
derselben genauer festgestellt werden. Uebrigens sind die letzteren Untersuchungen nur beiläufig angestellt, und daher nicht als vollkommen maassgebend zu betrachten, ich habe sie nur mitgetheilt, um darauf aufmerksam zu machen, vielleicht veranlassen sie einen anderen Forscher, diese jedenfalls interessanten Arbeiten weiter zu führen, die sich dann in gleicher Weise auch auf den Thee zu erstrecken haben würden.

Resumé.

Das über die Wirkung des Coffeïns bis jetzt sicher Festgestellte lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Das Coffeïn bewirkt einen hochgradigen Tetanus, der als Reflexerscheinung aufzufassen ist.
2. Der durch Coffeïn hervorgerufene Tetanus wird durch die künstliche Respiration vollständig aufgehoben. Thiere können nach tödtlichen Dosen von Coffeïn hierdurch am Leben erhalten werden.
3. Die Muskel- und Nervenerregbarkeit bleibt nach Coffeïnvergiftung fast unverändert.
4. Das Coffeïn hat auf die Herzbewegung der Frösche einen sehr geringen Einfluss.
5. Bei Säugethieren beobachtet man nach Coffeïnvergiftung meistens eine Beschleunigung der Herzcontr. und ein gleichzeitiges Sinken des Blutdruckes. Grosse Dosen in die Ven. jug. injicirt, können eine Zeit lang die Herzbewegung fast völlig aufheben. Hierbei ist das Herz jedoch nicht tetanisch contrahirt, sondern im Gegentheil stark ausgedehnt.
6. Das Coffeïn wirkt einerseits auf das Gangliensystem des Herzens selbst, andrerseits auch auf den Vagus, doch ist die letztere Wirkung von sehr kurzer Dauer.

7. Die physiologische Wirkung des Coffeïn ist von der des Theïn nicht verschieden.
8. Das Coffeïn hat eine sehr schnell vorübergehende Wirkung.
9. Ein Theil des Coffeïns wird durch den Harn als solches ausgeschieden.
10. Die Empfänglichkeit für das Gift ist bei Menschen und Thieren eine sehr verschiedene. Der Organismus scheint gegen den Einfluss des Giftes sehr bald abgestumpft zu werden.
11. Das mit kochendem Wasser bereitete Kaffeeinfus enthält etwa soviel Coffeïn, dass dem Gewicht der verwendeten gerösteten Bohnen $^1/_4$ % Coffeïn entspricht.
12. Es ist sehr zu bezweifeln, dass das Coffeïn das wirksamste Princip im Kaffeeinfuse ist.
13. Die Section an Coffeïnvergiftung zu Grunde gegangener Thiere zeigt als Haupterscheinung eine ausserordentlich starke Blutfülle des Herzens, der Venen, der Leber, der Nieren und des Darms.

Coffeïnvergiftung eines Hundes.

Injection von 25 Cbcm. Coffeïnlösung 1:50 in d. V. jug.